

Information professionnelle

ROCHE

1. Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique)

Perjeta® 420 mg/14 ml, concentré de solution pour perfusion, boîte de 1 flacon

2. Composition qualitative en substance (s) active (s) et en excipients (énumérer les excipients qui ont une action ou un effet notoire)

Principe actif: Pertuzumab

Excipients: Acide acétique glacial, L-histidine, saccharose, polysorbate 20 (fabriqué avec du maïs génétiquement modifié), eau pour préparation injectable.

3. Formes pharmaceutiques et présentation

Perjeta® 420 mg/14 ml, concentré de solution pour perfusion, boîte de 1 flacon en verre de type I de 20 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein métastatique

Perjeta est indiqué en association avec trastuzumab et docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récurrent, non résécable, non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer du sein au stade précoce

Perjeta est indiqué en association avec le trastuzumab et docétaxel dans le traitement néoadjuvant de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif, localement avancé, inflammatoire ou d'un cancer du sein au stade précoce avec risque élevé de récurrence (taille de la tumeur > 2 cm de diamètre ou avec atteinte des ganglions lymphatiques) dans le cadre d'un plan thérapeutique pour cancer du sein au stade précoce.

Perjeta est indiqué en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie dans le traitement adjuvant de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif au stade précoce avec risque élevé de récurrence, définis comme ceux présentant une maladie avec atteinte ganglionnaire ou récepteurs hormonaux négatifs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Perjeta ne doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement de patients cancéreux.

Les patients traités par Perjeta doivent présenter un statut tumoral HER2-positif, défini par un score de 3+ par immunohistochimie (IHC) ou un taux d'amplification $\geq 2,0$ par hybridation *in situ* (HIS), déterminé par une méthode de test validée.

Perjeta doit être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer Perjeta en bolus intraveineux.

Afin de garantir la traçabilité de médicaments issus de la biotechnologie, il est recommandé de mentionner le nom commercial et le numéro de lot pour chaque traitement.

Cancer du sein métastatique et cancer du sein au stade précoce

La dose initiale recommandée de Perjeta est de 840 mg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes. Les doses ultérieures recommandées seront de 420 mg toutes les 3 semaines, administrées en perfusion de 30 à 60 minutes. Une période d'observation de 30 à 60 minutes est recommandée après chaque perfusion de Perjeta.

Traitement associé

La perfusion suivante de trastuzumab ou d'une chimiothérapie ne doit être réalisée qu'après la fin de la période d'observation (voir « Mises en garde et précautions »). Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés successivement dans un ordre quelconque.

La dose initiale de trastuzumab est de 8 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse, suivie d'une dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines ou une dose fixe de 600 mg de trastuzumab en injection sous-cutanée toutes les 3 semaines, quel que soit le poids corporel du patient.

Chez les patients traités par un taxane, Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés avant le taxane.

La dose initiale recommandée de docétaxel en association avec Perjeta et le trastuzumab est de 75 mg/m². Lorsqu'elle est bien supportée, il est possible de l'augmenter à 100 mg/m².

Chez les patients recevant un traitement à base d'anthracycline, Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés après la fin du traitement par l'anthracycline.

Ajustement de la posologie

Si le traitement par le trastuzumab est arrêté, l'administration de Perjeta ne doit pas être poursuivie non plus.

Des réductions de la dose ne sont pas recommandées pour Perjeta et le trastuzumab (voir l'information professionnelle du trastuzumab).

Pour les ajustements posologiques de la chimiothérapie, consulter l'information professionnelle correspondante.

Durée du traitement

Cancer du sein métastatique

Le traitement par Perjeta en association avec le trastuzumab et le docétaxel doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité non maîtrisable.

En cas d'arrêt du traitement par le docétaxel, le traitement par Perjeta et le trastuzumab peut être poursuivi.

Cancer du sein au stade précoce

Traitement néoadjuvant du cancer du sein

Perjeta doit être administré toutes les 3 semaines pendant 3 à 6 cycles, conformément aux indications précédentes, après l'un des plans thérapeutiques suivants:

- 4 cycles préopératoires de Perjeta, trastuzumab et docétaxel, suivis de 3 cycles postopératoires de fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide (FEC).
- 3 cycles préopératoires de FEC, suivis de 3 cycles préopératoires de Perjeta, trastuzumab et docétaxel.

- 6 cycles préopératoires de Perjeta en association avec le docétaxel, le carboplatine et le trastuzumab (TCH) (une augmentation de la dose de docétaxel au-dessus de 75 mg/m² n'est pas recommandée).

Il n'existe pas de données suffisantes concernant un traitement néoadjuvant par Perjeta pendant plus de 6 cycles.

En l'absence de preuves suffisantes, l'administration concomitante de Perjeta et d'une anthracycline ne peut pas être recommandée.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Pour le traitement adjuvant (postopératoire), Perjeta doit être administré en association avec le trastuzumab pendant un an au total (au maximum 18 cycles ou jusqu'à réapparition de la maladie ou survenue d'une toxicité non maîtrisable, selon ce qui survient en premier) dans le cadre d'un traitement complet d'un cancer du sein au stade précoce, y compris une chimiothérapie standard à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. L'administration de Perjeta et du trastuzumab doit commencer au Jour 1 du premier cycle à base de taxanes et doit également être poursuivi après la fin de la chimiothérapie (voir « Propriétés/Effets, Efficacité clinique »).

Les patients commençant un traitement néoadjuvant par Perjeta et le trastuzumab doivent recevoir ces deux principes actifs en traitement adjuvant, jusqu'à ce qu'un an de traitement au total ait été administré (au maximum 18 cycles).

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions

Réactions liées à la perfusion, réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie

Si le patient développe une réaction liée à la perfusion, la vitesse de perfusion peut être ralentie ou la perfusion peut être interrompue (voir « Effets indésirables »). La perfusion peut être reprise dès la disparition des symptômes. Des traitements comprenant de l'oxygène, des bêta-agonistes, des antihistaminiques, un apport liquidien rapide par voie i.v. et des antipyrétiques peuvent également contribuer à atténuer les symptômes.

La perfusion doit être immédiatement et définitivement interrompue si le patient présente une réaction de grade 4 selon les critères NCI-CTCAE (anaphylaxie), un bronchospasme ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir « Mises en garde et précautions »).

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité de Perjeta n'ont pas été étudiées chez les patients en insuffisance hépatique.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère, il n'existe pas de recommandation, en raison de la limitation des données pharmacologiques disponibles (voir « Pharmacocinétique, cinétique pour certains groupes de patients »).

Patients âgés

Aucune différence en termes d'efficacité de Perjeta n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (de 65 ans et plus). Les données concernant les patients de plus de 75 ans sont limitées. Pour de plus amples informations, voir « Effets indésirables » et « Pharmacocinétique ».

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Perjeta n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Dysfonction ventriculaire gauche

La FEVG doit être déterminée avant l'instauration du traitement par Perjeta et à intervalles réguliers pendant le traitement afin de s'assurer que la FEVG reste dans les limites de la normale (voir Tableau 1 ci-dessous).

Si la FEVG baisse comme indiqué dans le Tableau 1 et ne s'améliore pas ou continue de diminuer lors des examens ultérieurs, l'arrêt du traitement par Perjeta et le trastuzumab doit absolument être envisagé, à moins que l'on présume que le bénéfice individuel pour le patient est supérieur au risque.

Tableau 1: Recommandations posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche

| | FEVG avant le traitement: | Contrôle de la FEVG toutes les: | Interrompre l'administration de Perjeta et du trastuzumab pendant au moins 3 semaines si la FEVG a diminué à une valeur: | Poursuivre l'administration de Perjeta et du trastuzumab après 3 semaines, si la FEVG est remontée à une valeur: |
|--|----------------------------------|---|---|---|
| Cancer du sein métastatique | ≥ 50 % | ~12 semaines | Soit | |
| | | | < 40 % | de 40 % à 45 % avec une baisse de ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur observée avant le traitement |
| Cancer du sein au stade précoce | ≥ 55 %* | ~12 semaines (une fois pendant un traitement néoadjuvant) | < 50 % avec une baisse de ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur observée avant le traitement | |
| | | | ≥ 50 % | < 10 points de pourcentage en dessous de la valeur observée avant le traitement |

* Chez les patients recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline, la FEVG doit être ≥ 50 % après la fin de l'administration de l'anthracycline, avant de pouvoir commencer l'administration de Perjeta et du trastuzumab.

Prise retardée

Pour les recommandations sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de retard de dose, voir le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Recommandations sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de retard de dose

| Intervalle entre deux perfusions consécutives | Perjeta | Trastuzumab |
|---|---|--|
| < 6 semaines | La dose de 420 mg de Perjeta i.v. doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée. | La dose de 6 mg/kg de trastuzumab i.v. ou la dose fixe de 600 mg de trastuzumab sc doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée. |
| ≥ 6 semaines | La dose de charge de 840 mg de Perjeta i.v. doit à nouveau être administrée en perfusion pendant 60 minutes, puis être suivie d'une dose d'entretien de 420 mg i.v. pendant 30 à 60 minutes toutes les 3 semaines par la suite. | La dose de charge de 8 mg/kg de trastuzumab i.v. doit à nouveau être administrée en perfusion pendant environ 90 minutes, puis être suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg i.v. pendant 30 ou 90 minutes toutes les 3 semaines par la suite, ou administrer la dose fixe de 600 mg de trastuzumab sc dès que possible sans attendre la prochaine dose planifiée. |

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciale et précautions d'emploi (pour les médicaments immunologiques, précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administre aux patients, et précaution devant éventuellement être prise par le patient)

Dysfonction ventriculaire gauche

Des baisses de la FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) ont été rapportées sous traitement par des médicaments inhibiteurs de l'activité HER2, y compris Perjeta.

Les patients ayant reçu un traitement antérieur par des anthracyclines ou une radiothérapie antérieure dans la zone thoracique présentent un risque plus important de baisse de la FEVG. La majorité des cas d'insuffisance cardiaque symptomatique survenus sous traitement adjuvant concernaient des patients qui avaient reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines (voir «Effets indésirables»).

Perjeta n'a pas été étudié chez les patients avec une FEVG initiale ≤ 50 %, des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), des baisses de la FEVG à < 50 % au cours d'un précédent traitement adjuvant par le trastuzumab et des maladies susceptibles de limiter la fonction ventriculaire gauche (telles qu'une hypertension non contrôlée, un infarctus du myocarde récent, une arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement ou une exposition préalable aux anthracyclines à une dose de plus de 360 mg/m² de doxorubicine ou équivalent).

Chez les patients sous traitement néoadjuvant, l'incidence de la DSVG (dysfonction systolique ventriculaire gauche) était plus élevée dans les groupes traités par Perjeta que dans le groupe traité par le trastuzumab et le docétaxel. Chez les patients traités par Perjeta associé au trastuzumab et au docétaxel, une incidence plus importante de diminutions de la FEVG a été observée; la FEVG s'est à nouveau normalisée ($\geq 50\%$) chez tous les patients. Les incidences globales des baisses symptomatiques de la DSVG et de la FEVG durant la phase néoadjuvante des études cliniques étaient concordantes (voir «Effets indésirables, Autres indications sur des effets indésirables sélectionnés, Dysfonction ventriculaire gauche»).

Concernant les recommandations posologiques en cas de DSVG, voir le Tableau 1 à la rubrique «Posologie/Mode d'emploi».

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées sous traitement par Perjeta (tout événement décrit comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction aiguë liée à la perfusion ou un syndrome de relargage de cytokines survenant durant une perfusion ou le même jour que celle-ci, y compris tout événement ayant une issue fatale) (voir «Effets indésirables»).

De graves réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie et d'événement ayant une issue fatale, ont été observées chez des patients sous traitement par Perjeta. Des médicaments pour le traitement de telles réactions doivent être disponibles, ainsi qu'un équipement médical d'urgence prêt à être utilisé immédiatement. Perjeta est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au pertuzumab ou à l'un des excipients.

Lors de l'administration de Perjeta, une surveillance étroite du patient est recommandée pendant et durant 60 minutes après la première perfusion de Perjeta, ainsi que pendant et durant 30 minutes après les perfusions suivantes. Si le patient développe une réaction liée à la perfusion, il convient de ralentir la perfusion de Perjeta ou d'interrompre l'administration. La perfusion doit être immédiatement et définitivement interrompue si le patient présente une grave réaction d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie) et des mesures appropriées doivent être mises en œuvre. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive jusqu'à la régression complète des symptômes. L'évaluation clinique doit se baser sur la gravité de la réaction et sur la réponse au traitement.

Diarrhées

Le pertuzumab peut provoquer des diarrhées sévères. Les diarrhées surviennent le plus souvent pendant l'administration concomitante d'un traitement par des taxanes. Le traitement de la diarrhée doit être effectué selon la pratique et les directives standards. Une prise en charge précoce avec du lopéramide, un apport liquidien et électrolytique doit être envisagée, surtout chez les patients âgés et en cas de diarrhée sévère ou prolongée. Lorsqu'aucune amélioration de l'état du patient n'a pu être obtenue, une interruption du traitement par le pertuzumab devrait être envisagée. Le traitement par le pertuzumab pourra être repris lorsque la diarrhée aura été efficacement traitée.

Neutropénie fébrile

Les patients traités par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel présentent un risque accru de neutropénie fébrile par rapport aux patients traités par le placebo, le trastuzumab et le docétaxel, en particulier durant les 3 premiers cycles de traitement (voir «Effets indésirables»). Dans le cadre de l'étude CLEOPATRA portant sur le cancer du sein métastatique, le nombre le plus faible de neutrophiles (nadir) était similaire chez les patients traités par Perjeta et chez les patients ayant reçu le placebo. Chez les patients traités par Perjeta, l'incidence accrue de neutropénies fébriles était associée à une incidence accrue de mucite et de diarrhée. Un traitement symptomatique de la mucite et de la diarrhée doit être envisagé. Aucun événement neutropénique fébrile n'a été rapporté après l'arrêt du docétaxel.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'effet du pertuzumab sur la pharmacocinétique des principes actifs cytotoxiques administrés de manière concomitante (trastuzumab, docétaxel, paclitaxel, gemcitabine, erlotinib, carboplatine et capécitabine) a été

examiné dans le cadre d'études. Aucun signe d'interactions pharmacocinétiques entre le pertuzumab et l'un de ces principes actifs n'a été observé

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Perjeta ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer et les partenaires de patients masculins en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par Perjeta et durant les 6 mois après la dernière dose.

Aucune étude n'a été menée avec Perjeta chez la femme enceinte. L'administration de Perjeta à des singes cynomolgus pendant l'organogenèse a entraîné des oligohydramnios, un retard de développement des reins et une mort embryofœtale (voir «Données précliniques»). Sur la base des données issues de l'expérimentation animale et du mécanisme d'action, on suppose que l'administration de Perjeta à une femme enceinte peut nuire à l'enfant à naître.

Allaitement

Comme les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel et que le risque potentiel d'une absorption et d'atteintes du nourrisson n'est pas connu, la décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par Perjeta doit être prise en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et de la demi-vie d'élimination du pertuzumab (voir «Pharmacocinétique, Élimination»).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation des machines n'a été effectuée.

Toutefois, des nausées, de la fatigue, des vomissements et des vertiges ont été observés pendant le traitement par Perjeta (voir «Effets indésirables»). À l'apparition de ces symptômes, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule et de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de Perjeta a été évaluée chez plus de 6'000 patients souffrant d'un cancer du sein ainsi que dans des études de phase I et de phase II chez des patients atteints de diverses pathologies malignes, chez lesquels Perjeta a été administré en association à d'autres agents antinéoplastiques.

Ces études comprenaient les études pivots CLEOPATRA (n = 808 au total; n = 453 patients atteints de cancer du sein métastatique (mBC) ayant reçu Perjeta en association avec le trastuzumab et le docétaxel), NEOSPHERE (n = 417 au total; n = 309 patients ayant reçu Perjeta en traitement néoadjuvant en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie), TRYPHAENA (n = 225 au total; n = 218 patients ayant reçu Perjeta en traitement néoadjuvant en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie) et APHINITY (n = 4804 au total; n = 2364 patients ayant reçu Perjeta en traitement adjuvant en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie à base de taxanes, avec ou sans anthracyclines). Les EI observés dans les bras traités par Perjeta dans le cadre de ces études sont regroupés dans l'énumération ci-dessous.

Comme Perjeta a été utilisé avec le trastuzumab et une chimiothérapie, il est difficile d'établir un lien de causalité entre un effet indésirable et un médicament particulier.

Ces données regroupées montrent que les EI les plus fréquents (≥ 30 %) étaient diarrhée, alopecie, nausées, fatigue, neutropénie et vomissements. Les EI de grade 3-4 selon les critères NCI-CTCAE les plus fréquents (≥ 10 %) étaient neutropénie et neutropénie fébrile. En situation adjuvante, les diarrhées, anémies, nausées et vomissements de grade 3-4 ou plus ont été plus fréquents lorsque Perjeta a été administré en association avec des chimiothérapies sans anthracyclines que lorsqu'il a été administré avec des chimiothérapies à base d'anthracyclines (voir «Efficacité clinique»). Les catégories de fréquence indiquées tiennent compte de la terminologie MedDRA: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$ et $< 1/1000$), très rares ($< 1/10'000$).

Infections et infestations

Très fréquents: rhinopharyngite (12,8 % (grade 3-4: $< 0,1$ %)).

Fréquents: infections des voies respiratoires supérieures, paronychie.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: neutropénie (31,4 % (grade 3-4: 24,2 %)), anémie (24,8 % (grade 3-4: 5,7 %)), neutropénie fébrile (11,9 % (grade 3-4: 11,8 %)), leucopénie (10,8 % (grade 3-4: 6,1 %)).

Affections du système immunitaire

Fréquents: hypersensibilité, hypersensibilité au médicament.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: baisse de l'appétit (23,1 % (grade 3-4: 0,8 %)).

Affections psychiatriques

Très fréquents: insomnie (15,9 % (grade 3-4: 0,2 %)).

Affections du système nerveux

Très fréquents: dysgueusie (22,7 % (grade 3-4: $< 0,1$ %)), céphalées (21,8 % (grade 3-4: 0,4 %)), neuropathie sensorielle périphérique (15,7 % (grade 3-4: 0,5 %)), neuropathie périphérique (14,7 % (grade 3-4: 0,7 %)), vertiges (11,2 % (grade 3-4: 0,1 %)), paresthésie (10,2 % (grade 3-4: 0,4 %)).

Affections oculaires

Très fréquents: larmoiement accru (12,1 %).

Affections cardiaques

Fréquents: dysfonction ventriculaire gauche.

Occasionnels: insuffisance cardiaque, congestive.

Affections vasculaires

Très fréquents: bouffées de chaleur (15,7 % (grade 3-4: 0,1 %)).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: épistaxis (15,6 % (grade 3-4: $< 0,1$ %)), toux (15,5 % (grade 3-4: $< 0,1$ %)), dyspnée (11,5 % (grade 3-4: 0,5 %)).

Occasionnels: épanchement pleural, pneumopathie interstitielle.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: diarrhée (67,9 % (grade 3-4: 8,9 %)), nausées (60,8 % (grade 3-4: 1,9 %)), vomissement (30,0 % (grade 3-4: 1,7 %)), stomatite (24,9 % (grade 3-4: 1,6 %)), constipation (24,5 % (grade 3-4: 0,4 %)), dyspepsie (13,2 % (grade 3-4: $< 0,1$ %)), douleurs abdominales (11,7 % (grade 3-4: 0,4 %)).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: alopecie (63,1 % (grade 3-4: < 0,1 %)), eruption (26,4 % (grade 3-4: 0,5 %)), troubles des ongles (12,9 % (grade 3-4: 0,3 %)), prurit (12,9 % (grade 3-4: < 0,1 %)), secheresse cutanee (11,7 % (grade 3-4: < 0,1 %)).

Affections musculosquelettiques et systemiques

Très fréquents: arthralgie (24,6 % (grade 3-4: 0,7 %)), myalgie (24,3 % (grade 3-4: 0,8 %)), douleurs des extremités (10,0 % (grade 3-4: 0,2 %)).

Troubles généraux et anomalies au site d'injection

Très fréquents: fatigue (44,3 % (grade 3-4: 3,3 %)), inflammations des muqueuses (23,2 % (grade 3-4: 1,5 %)), asthenie (20,9 % (grade 3-4: 1,5 %)), fièvre (18,9 % (grade 3-4: 0,6 %)), œdèmes périphériques (16,2 % (grade 3-4: < 0,1 %)).

Fréquents: frissons, douleurs, œdèmes.

Effets indésirables observés dans l'étude clinique WO29217 (BERENICE)

Une étude de phase II, ouverte, en situation néoadjuvante a été réalisée (étude clinique WO29217, BERENICE) pour évaluer la sécurité cardiaque du traitement par Perjeta avec les schémas néoadjuvants suivants: ddAC→T + PH et FEC → D + PH (H = trastuzumab; P = paclitaxel; ddAC = doxorubicine et cyclophosphamide à dose dense; D = docétaxel; FEC = fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide).

Dans le cadre de l'étude BERENICE, lors de laquelle 4 cycles de Perjeta en association avec le trastuzumab et le paclitaxel ont été administrés après 4 cycles de ddAC, les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) étaient nausées, diarrhée, alopecie, épuisement (fatigue), constipation, neuropathie périphérique et céphalées. Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (> 2 %) étaient neutropénie, neutropénie fébrile, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de leucocytes, anémie, diarrhée, neuropathie périphérique, augmentation de l'alanine aminotransférase et nausées.

Lorsque 4 cycles de Perjeta ont été administrés en association avec le trastuzumab et le docétaxel après 4 cycles de FEC, les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) étaient diarrhée, nausées, alopecie, asthenie, constipation, épuisement (fatigue), inflammation des muqueuses, vomissements, myalgie et anémie. Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (> 2 %) étaient neutropénie fébrile, diarrhée, neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles, stomatite, épuisement (fatigue), vomissements, inflammation des muqueuses, sepsis neutropénique et anémie.

Des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif de l'administration de l'un des composants du traitement néoadjuvant sont survenus chez 14 % des patients traités par Perjeta en association avec le trastuzumab et le paclitaxel après ddAC, et chez 8 % des patients traités par Perjeta en association avec le trastuzumab et le docétaxel après FEC. Les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) ayant conduit à l'arrêt définitif de l'administration de l'un des composants du traitement néoadjuvant étaient neuropathie périphérique, diminution de la fraction d'éjection, diarrhée, neutropénie et réaction liée à la perfusion.

Effets indésirables après commercialisation

L'effet indésirable suivant est tiré de l'expérience avec Perjeta après la mise sur le marché d'après des notifications spontanées et des cas tirés de la littérature. L'effet indésirable est répertorié suivant les classes de systèmes d'organes de MedDRA.

Troubles du métabolisme et de la nutrition: syndrome de lyse tumorale.

Description de certains effets indésirables

Dysfonction ventriculaire gauche

Dans l'étude sur le cancer du sein métastatique, l'incidence de la DSVG était plus élevée dans le groupe traité par le placebo (trastuzumab + docétaxel) que dans le groupe traité par Perjeta + trastuzumab + docétaxel (8,6 % contre 6,6 %). L'incidence de DSVG symptomatique était également plus faible dans le groupe traité par Perjeta (1,8 % contre 1,5 %).

Dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein, l'incidence de la DSVG dans l'étude NEOSPHERE (WO20697) était plus élevée dans le groupe traité par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel (7,5 %) que dans le groupe traité par le trastuzumab et le docétaxel (1,9 %). Dans le groupe traité par Perjeta et le trastuzumab, un cas de DSVG symptomatique a été observé.

Concernant les incidences de la DSVG et de la DSVG symptomatique dans l'étude TRYPHAENA (BO22280), voir «Propriétés/Effets, Efficacité clinique, Étude BO22280».

Durant la phase néoadjuvante de l'étude BERENICE, l'incidence de la DSVG symptomatique (insuffisance cardiaque congestive selon les critères NCI-CTCAE v.4) de classe NYHA III/IV a été de 1,5 % dans le groupe traité par la chimiothérapie par AC à dose dense, puis par Perjeta en association avec le trastuzumab et le paclitaxel, tandis qu'aucun patient (0 %) n'a développé de DSVG symptomatique dans le groupe traité par la chimiothérapie à base de fluorouracile, d'épirubicine et de cyclophosphamide (FEC), puis par Perjeta en association avec le trastuzumab et le docétaxel.

L'incidence de la DSVG asymptomatique (diminution de la fraction d'éjection ≥ 10 points de pourcentage selon les critères NCI-CTCAE v.4) a été de 7 % dans le groupe traité par la chimiothérapie par AC à dose dense, puis par Perjeta en association avec le trastuzumab et le paclitaxel, et de 3,5 % dans le groupe traité par la chimiothérapie par FEC, puis par Perjeta en association avec le trastuzumab et le docétaxel. Une diminution de la FEVG de ≥ 10 % et une baisse inférieure à 50 % lors de la mesure par échocardiographie/MUGA est survenue chez 6,5 % des patients traités par Perjeta en association avec le trastuzumab et le paclitaxel après ddAC et chez 2 % des patients traités par Perjeta en association avec le trastuzumab et le docétaxel après FEC. Dans l'étude APHINITY, l'incidence de l'insuffisance cardiaque symptomatique (de classe NYHA III ou IV) avec une baisse de la FEVG d'au moins 10 points de pourcentage par rapport à la valeur initiale et < 50 % était < 1 % (0,6 % des patients traités par Perjeta contre 0,2 % des patients sous placebo). Parmi les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique, 46,7 % de ceux du groupe traité par Perjeta et 66,7 % de ceux du groupe sous placebo s'étaient rétabli (rétablissement défini par 2 mesures consécutives de la FEVG supérieures à 50 %) à la date de clôture de recueil des données. La majorité des événements sont survenus chez les patients traités par une anthracycline. Des baisses asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (de classe NYHA II) de la FEVG d'au moins 10 points de pourcentage par rapport à la valeur initiale et < 50 % ont été rapportées chez 2,7 % des patients traités par Perjeta et chez 2,8 % des patients du groupe sous placebo, parmi lesquels respectivement 79,7 % des patients traités par Perjeta et 80,6 % des patients traités par le placebo s'étaient rétablis à la date de clôture de recueil des données.

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

La fréquence globale de réactions liées à la perfusion s'élevait à 9,8 % dans le groupe traité par placebo et à 13,2 % dans le groupe traité par Perjeta, mais la plupart des réactions étaient légères à modérées. Durant le premier jour où seul Perjeta était administré, les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes ($\geq 1,0$ %) dans le groupe traité par Perjeta étaient la fièvre, les frissons, la fatigue, les céphalées, l'asthénie, l'hypersensibilité et les vomissements. Durant le deuxième cycle, au cours duquel tous les médicaments étaient administrés le même jour, la fatigue, l'hypersensibilité aux médicaments, la dysgueusie, l'hypersensibilité, la myalgie et les vomissements ont constitué les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes ($\geq 1,0$ %) dans le groupe traité par Perjeta.

Dans le cadre des études en situation néoadjuvante et adjuvante, Perjeta a été administré le même jour que les autres médicaments de l'étude. Des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 18,6 % à 25,0 % des patients le premier jour de l'administration de Perjeta (en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie). Le type et la sévérité des événements ont concordé avec les observations de l'étude CLEOPATRA, la majorité de ces réactions ayant été légères ou modérées. Lors de l'étude APHINITY, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 21 % des patients le premier jour de l'administration de Perjeta (en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie) et chez 18 % des patients du bras sous placebo. L'incidence des réactions de grade 3-4 a été de 1 % dans le bras sous Perjeta et de 0,7 % dans le bras sous placebo.

Réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie

La plupart des réactions d'hypersensibilité étaient globalement de gravité légère à modérée et ont régressé après le traitement. La majorité des réactions a été considérée comme conséquence des perfusions de docétaxel.

Dans l'étude CLEOPATRA, les fréquences globales des événements rapportés comme une hypersensibilité/anaphylaxie ont été de 9,3 % dans le groupe sous placebo et de 11,3 %, chez les patients traités par Perjeta; respectivement 2,5 % et 2,0 % de ces événements étaient de grade 3-4 selon les critères NCI-CTCAE (version 3). Au total, 2 patients du groupe sous placebo et 4 patients du groupe traité par Perjeta ont développé une anaphylaxie. Lors des études en situation néoadjuvante et adjuvante, les événements d'hypersensibilité/anaphylaxie ont correspondu à ceux observés dans l'étude CLEOPATRA. Dans l'une des deux études en situation néoadjuvante, deux patients du groupe traité par Perjeta et docétaxel ont développé une anaphylaxie. La fréquence globale de l'hypersensibilité/anaphylaxie a été la plus élevée dans le groupe traité par Perjeta et TCH (docétaxel, carboplatine et trastuzumab) aussi bien dans l'étude TRYPHAENA (13,2 %) que dans l'étude APHINITY (7,6 %); ces événements ont été de grade 3-4 dans respectivement 2,6 % et 1,3 % des cas.

Dans le cadre de l'étude APHINITY, la fréquence globale de l'hypersensibilité/anaphylaxie a été de 5 % dans le groupe traité par Perjeta et de 4 % dans le groupe sous placebo.

Diarrhée

Dans l'étude d'homologation CLEOPATRA portant sur le cancer du sein métastatique, une diarrhée a été observée chez 68,4 % des patients traités par Perjeta et chez 48,7 % des patients traités par le placebo (voir «Mises en garde et précautions»). La plupart des événements étaient de sévérité légère à modérée et sont survenus durant les premiers cycles de traitement. L'incidence des diarrhées de grade 3-4 selon les critères NCI-CTCAE a été de 9,3 % chez les patients traités par Perjeta contre 5,1 % chez les patients traités par le placebo. La durée médiane de l'épisode le plus long a été de 18 jours chez les patients traités par Perjeta et de 8 jours chez les patients traités par le placebo. Les événements diarrhéiques ont bien répondu à un traitement proactif par des antidiarrhéiques.

Dans le cadre de l'étude NEOSPHERE, une diarrhée est survenue chez 45,8 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel, contre 33,6 % des patients traités par le trastuzumab et le docétaxel. Dans l'étude TRYPHAENA, une diarrhée est survenue chez 72,3 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta + TCH et chez 61,4 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel après FEC. Dans ces deux études, la plupart des événements étaient légers à modérés.

Dans l'étude APHINITY, une incidence plus élevée de diarrhée a été observée dans le bras sous Perjeta (71,2 %) par rapport au bras sous placebo (45,2 %). Une diarrhée de grade ≥ 3 a été rapportée chez 9,8 % des patients du bras sous Perjeta contre 3,7 % des patients du bras sous placebo. La majorité des événements était de grade 1 ou 2. L'incidence la plus élevée de la diarrhée (tous grades confondus) a été rapportée pendant la période de traitement ciblé (targeted therapy) + chimiothérapie à base de taxanes (61,4 % des patients du bras sous Perjeta contre 33,8 % des patients du bras sous placebo). L'incidence de la diarrhée a été répartie comme suit, en fonction du schéma de chimiothérapie: (Ptz = pertuzumab; H = trastuzumab; AC = anthracycline; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab): 67 % dans le bras traité par Ptz + H + chimiothérapie par AC, 85 % dans le bras traité par Ptz + TCH, 41 % dans le bras traité par Pla + H + chimiothérapie par AC, 62 % dans le bras traité par Pla + TCH. L'incidence des diarrhées diminué à la fin de la chimiothérapie, affectant 18,1 % des patients du bras sous Perjeta contre 9,2 % des patients du bras sous placebo durant la période de traitement ciblé post-chimiothérapeutique. La durée médiane de la diarrhée, tous grades confondus, a été de 8 jours pour le groupe sous Perjeta contre 6 jours pour le groupe sous placebo. La durée médiane de la diarrhée de grade ≥ 3 a été de 20 jours pour le groupe sous Perjeta contre 8 jours pour le groupe sous placebo. Davantage de patients ont nécessité une hospitalisation en raison d'une diarrhée répertoriée comme un événement indésirable grave (2,4 %) dans le groupe sous Perjeta que dans le groupe sous placebo (0,7 %).

Les symptômes de la diarrhée ont présenté une augmentation de + 22,3 (IC 95 % 21,0, 23,6) dans le bras sous Perjeta contre + 9,2 (IC 95 % 8,2, 10,2) dans le bras sous placebo. Après l'arrêt du traitement HER2, les symptômes de la diarrhée sont revenus au niveau initial.

Éruption

Dans le cadre de l'étude d'homologation CLEOPATRA portant sur le cancer du sein métastatique, des éruptions sont survenues chez 51,7 % des patients traités par Perjeta contre 38,9 % des patients traités par le placebo. La plupart des cas étaient d'une sévérité de grade 1 ou 2, sont survenus pendant les 2 premiers cycles et ont répondu à un traitement standard, tel qu'un traitement antiacnéique administré par voie topique ou orale.

Lors de l'étude NEOSPHERE, des éruptions sont survenues chez 40,2 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel contre 29,0 % des patients traités par le trastuzumab et le docétaxel.

Dans l'étude TRYPHAENA, des éruptions sont survenues chez 36,8 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta + TCH et chez 20,0 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel après FEC. L'incidence des éruptions était plus élevée chez les patients ayant reçu six cycles de Perjeta que chez les patients ayant reçu trois cycles de Perjeta, quelle que soit la chimiothérapie administrée.

Dans le cadre de l'étude APHINITY, des éruptions sont survenues en tant qu'effet indésirable chez 25,8 % des patients du bras sous Perjeta contre 20,3 % des patients du bras sous placebo. La majorité des éruptions était d'une sévérité de grade 1 ou 2.

Anomalies lors des examens de laboratoire

Lors de l'étude d'homologation CLEOPATRA portant sur le cancer du sein métastatique, l'incidence de la neutropénie de grade 3–4 selon les critères NCI-CTCAE v.3 était équilibrée dans les deux groupes de traitement (86,3 % chez les patients traités par Perjeta et 86,6 % chez les patients traités par le placebo, avec une neutropénie de grade 4 chez respectivement 60,7 % et 64,8 % des patients).

Dans l'étude NEOSPHERE, l'incidence de la neutropénie de grade 3–4 selon les critères NCI-CTCAE v.3 était de 74,5 % chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel, contre 84,5 % chez les patients traités par le trastuzumab et le docétaxel, avec une neutropénie de grade 4 chez respectivement 50,9 % et 60,2 % des patients. Dans l'étude TRYPHAENA, l'incidence de la neutropénie de grade 3–4 selon les critères NCI-CTCAE v.3 était de 85,3 % chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta + TCH et de 77,0 % chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel après FEC, avec une neutropénie de grade 4 chez respectivement 66,7 % et 59,5 % des patients.

Lors de l'étude APHINITY, l'incidence de la neutropénie de grade 3–4 selon les critères NCI-CTCAE v.4 était de 40,6 % chez les patients traités par Perjeta, le trastuzumab et une chimiothérapie, contre 39,1 % chez les patients traités par le placebo, le trastuzumab et une chimiothérapie, y compris respectivement 28,3 % et 26,5 % de neutropénies de grade 4.

Neutropénie fébrile

Dans l'étude d'homologation CLEOPATRA, la majorité des patients des deux groupes de traitement a présenté au moins un événement leucopénique (63,0 % des patients traités par Perjeta et 58,3 % des patients sous placebo), la plupart d'entre eux ayant été des événements neutropéniques (voir «Mises en garde et précautions»). Une neutropénie fébrile est survenue chez 13,7 % des patients traités par Perjeta et chez 7,6 % des patients traités par le placebo. Dans les deux groupes de traitement, la proportion de patients ayant présenté une neutropénie fébrile a été la plus élevée durant le premier cycle de traitement et n'a pas cessé de diminuer par la suite. Dans les deux groupes de traitement, une incidence accrue de neutropénie fébrile a été observée chez les patients asiatiques par rapport aux patients d'autres groupes ethniques et d'autres régions géographiques. Chez les patients asiatiques, l'incidence de la neutropénie fébrile a été plus élevée dans le groupe traité par Perjeta (25,8 %) que dans le groupe traité par le placebo (11,3 %).

Dans le cadre de l'étude NEOSPHERE, une neutropénie fébrile est survenue chez 8,4 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel, contre 7,5 % des patients traités par le trastuzumab et le docétaxel. Dans l'étude TRYPHAENA, une neutropénie fébrile est survenue chez 17,1 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta + TCH et chez 9,3 % des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel après FEC. Dans l'étude TRYPHAENA, la fréquence de la neutropénie fébrile a été plus élevée chez les patients ayant reçu six cycles de Perjeta que chez ceux ayant reçu trois cycles de Perjeta, quelle que soit la chimiothérapie administrée. Dans les deux études en situation néoadjuvante, tout comme dans l'étude CLEOPATRA, une incidence accrue de neutropénie et de neutropénie fébrile a été observée chez les patients asiatiques par rapport aux autres patients. Lors de l'étude NEOSPHERE, une neutropénie fébrile est survenue chez 8,3 % des patients asiatiques ayant reçu un traitement néoadjuvant par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel, contre 4,0 % des patients asiatiques ayant reçu un traitement néoadjuvant par le trastuzumab et le docétaxel.

Dans l'étude APHINITY, une neutropénie fébrile est survenue chez 12,1 % des patients traités par Perjeta et chez 11,1 % des patients traités par le placebo. Dans l'étude APHINITY comme dans les études CLEOPATRA, TRYPHAENA et NEOSPHERE, une incidence accrue de neutropénie fébrile a été observée chez les patients asiatiques traités par Perjeta par rapport aux autres groupes ethniques (15,9 % des patients traités par Perjeta et 9,9 % des patients traités par le placebo).

Immunogénicité

Les patients de l'étude pivot portant sur le cancer du sein métastatique ont été testés à différents moments à la recherche d'anticorps anti-médicament (Anti-Drug Antibodies, ADA) dirigés contre le principe actif de Perjeta. Des ADA ont été détectés chez 6,7 % (25/372) des patients du groupe sous placebo et chez 3,3 % (13/389) des patients du groupe traité par Perjeta. Lors de l'étude BERENICE, des ADA ont été détectés chez 4,1 % (16/392) des patients traités par Perjeta. Aucun de ces patients n'a présenté de réactions anaphylactiques/d'hypersensibilité clairement en rapport avec les ADA.

Effets indésirables chez les patients âgés

Dans les études CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY et BERENICE 464 patients traités par Perjeta étaient âgés de 65 ans et plus et 47 étaient âgés de 75 ans et plus. Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (≥ 10 %) dans ces deux groupes d'âge étaient: neutropénie (22 % dans le groupe de patients âgés de 65 ans et plus, 23 % dans le groupe de patients âgés de 75 ans et plus), neutropénie fébrile (12 % dans le groupe de patients âgés de 65 ans et plus, 13 % dans le groupe de patients âgés de 75 ans et plus), diarrhée (15 % dans le groupe de patients âgés de 65 ans et plus, 17 % dans le groupe de patients âgés de 75 ans et plus) et anémie (15 % dans le groupe de patients âgés de 75 ans et plus).

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence des événements indésirables suivants (de tout grade) était au moins supérieure de 5 % à celle observée chez les patients de moins de 65 ans: diminution de l'appétit (supérieure de 13 %), anémie (supérieure de 7 %), perte de poids (supérieure de 7 %), asthénie (supérieure de 7 %), dysgueusie (supérieure de 7 %), neuropathie périphérique, hypomagnésémie (supérieure de 5 % dans les deux cas) et diarrhée.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave.

4.9 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)

Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des études cliniques menées chez l'être humain.

5. Propriétés pharmacologique

5.1 Propriétés pharmacodynamiques (y compris le code ATC)

Code ATC : L01FD02

Mécanisme d'action

Perjeta (pertuzumab) est un anticorps monoclonal IgG1 recombinant humanisé. Le pertuzumab se lie spécifiquement au domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) du récepteur HER2, alors que le trastuzumab se lie au domaine IV. Ce faisant, le pertuzumab bloque la formation de l'hétérodimérisation ligand-dépendante de l'HER avec d'autres membres de la famille des HER2 dont l'HER1, l'HER3 et l'HER4.

Pharmacodynamique

Puis, le pertuzumab inhibe la transmission du signal intracellulaire initiée par le ligand, et ce par deux voies de transmission essentielles du signal, la voie MAP-kinase (*mitogen activated protein kinase*) et la voie phosphoinositide-3-kinase (PI3K). L'inhibition de ces voies de transmission du signal peut entraîner l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. De plus, le pertuzumab entraîne une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

Tandis que le pertuzumab administré seul inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines, l'association pertuzumab plus trastuzumab renforce significativement l'effet antitumoral dans des modèles de xénotransplante surexprimant HER2.

Efficacité clinique

Cancer du sein métastatique et localement récurrent

Étude WO20698

Cette étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de phase III, a été conduite auprès de 808 patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récurrent, non résécable. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 et traités par un placebo plus trastuzumab et docétaxel ou par Perjeta plus trastuzumab et docétaxel.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS, évaluée par un comité d'examen indépendant). Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale (*overall survival*, OS), la PFS évaluée par l'investigateur, le taux de réponse globale (*objective response rate*, ORR), la durée de la réponse et le délai jusqu'à la progression des symptômes conformément au questionnaire FACT B relatif à la qualité de vie. Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées.

Au moment de l'analyse primaire, on a enregistré une différence de 6,1 mois quant à la PFS médiane (PFS médiane de 12,4 mois dans le groupe sous placebo contre 18,5 dans le groupe sous Perjeta (*Hazard Ratio* [HR]: 0,62; IC à 95 %: 0,51-0,75; $p < 0,0001$)). Les résultats de la PFS évaluée par les médecins investigateurs étaient comparables à ceux de la PFS évaluée par le CRI.

Lors de l'analyse d'efficacité primaire, une analyse intérimaire de la survie globale a montré une tendance non significative à un bénéfice en termes de survie en faveur du groupe traité par Perjeta.

Une analyse intermédiaire de la survie globale réalisée un an après l'analyse d'efficacité primaire, a montré un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale en faveur du groupe traité par Perjeta (HR: 0,66, $p = 0,0008$, test du log-rank). Le temps médian jusqu'au décès, qui s'élevait à 37,6 mois dans le groupe placebo, n'était toutefois pas encore atteint par le groupe traité par Perjeta.

Au moment de l'analyse finale de la survie globale, 389 patients étaient décédés (221 dans le groupe placebo (54,4 %) et 168 dans le groupe traité par Perjeta (41,8 %)). Le bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale en faveur du groupe traité par Perjeta s'est maintenu (HR: 0,68 [0,56-0,84], $p = 0,0002$, test du log-rank). Le temps médian jusqu'au décès était de 40,8 mois dans le groupe placebo et de 56,5 mois dans le groupe traité par Perjeta.

La différence du taux de réponse global entre les deux groupes était de 10,8 % (69,3 % dans le groupe placebo comparé à 80,2 % dans le groupe traité par Perjeta (IC à 95 %: 4,2-17,5; p = 0,0011)).

En ce qui concerne la qualité de vie liée à la santé, déterminée à partir du délai jusqu'à la progression des symptômes au moyen de la sous-échelle TOI-PFB de FACT B et définie par une réduction de 5 points du score de la sous-échelle, aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée entre les deux groupes de traitement (HR: 0,97; IC à 95 %: 0,81-1,16).

Traitement néoadjuvant du cancer du sein

Étude WO20697

Dans l'étude NEOSPHERE de phase II, 417 patients souffrant d'un cancer du sein (T2-4d) HER2-positif opérable, localement avancé ou inflammatoire ont suivi un traitement néoadjuvant. Après randomisation, les patients ont été traités par une des quatre combinaisons suivantes avant l'opération: trastuzumab plus docétaxel, Perjeta plus trastuzumab plus docétaxel, Perjeta plus trastuzumab ou Perjeta plus docétaxel.

Perjeta a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 840 mg, suivie de 420 mg toutes les trois semaines sur quatre cycles. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les trois semaines sur quatre cycles. Le docétaxel a été administré toutes les trois semaines sur quatre cycles. Après l'opération, tous les patients ont reçu trois cycles de 5-fluorouracile (600 mg/m²), d'épirubicine (90 mg/m²) et de cyclophosphamide (600 mg/m²) (FEC) par voie intraveineuse toutes les trois semaines et de trastuzumab par voie intraveineuse toutes les trois semaines, jusqu'à une durée totale de traitement d'un an. Après l'opération, les patients du groupe de traitement par Perjeta plus trastuzumab ont tout d'abord reçu quatre cycles de docétaxel toutes les trois semaines avant le traitement par FEC, de sorte que tous les patients ont bénéficié de doses cumulatives équivalentes d'agents chimiothérapeutiques.

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient constitués par le taux de réponse complète pathologique (pCR) dans le sein (ypT0/is) ou dans le sein et les ganglions lymphatiques ypT0/isN0.

Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées (âge médian 49-50 ans, la majorité étaient caucasiens (71 %) et tous les patients étaient de sexe féminin). 7 % des patientes présentaient un carcinome mammaire inflammatoire, 32 % un carcinome mammaire localement avancé et le cancer était opérable dans 61 % des cas. Environ la moitié des patientes dans chaque groupe de traitement présentait une tumeur à récepteurs hormonaux positifs (défini comme ER-positif et/ou PgR-positif).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 3 ci-après. Dans le groupe de patientes traitées par Perjeta associé au trastuzumab et au docétaxel, comparé avec le groupe ayant reçu du trastuzumab et du docétaxel, on a enregistré une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante du taux de bpCR (sein) (45,8 % contre 29,0 %, p = 0,0141), ainsi que du taux tpCR (sein et ganglions) 39,3 % contre 21,5 %; p = 0,0063.

Tableau 3: NEOSPHERE: Résultats en termes d'efficacité (population en ITT)

| tpCR sein et ganglions lymphatiques (ypT0/is N0) | T + D | Ptz + T + D | Ptz + T | Ptz + D |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Population globale ITT | N = 107 | N = 107 | N = 107 | N = 96 |
| n (%) [IC à 95 %] | 23 (21,5 %) [14,1, 30,5] | 42 (39,3 %) [30,0, 49,2] | 12 (11,2 %) [5,9, 18,8] | 17 (17,7 %) [10,7, 26,8] |
| Valeur p (test CMH avec corr. Simes) | | 0,0063 (vs T + D) | 0,0223 (vs T + D) | 0,0017 (vs Ptz + T + D) |
| Sous-groupe avec récepteurs hormonaux positifs | N = 50 | N = 50 | N = 51 | N = 46 |

| | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| n (%) [IC à 95 %] | 6 (12,0 %) [4,5, 24,3] | 11 (22,0 %) [11,5, 36,0] | 1 (2,0 %) [0,0, 10,0] | 4 (8,7 %) [2,4, 20,8] |
| Sous-groupe avec récepteurs hormonaux négatifs | N = 57 | N = 57 | N = 55 | N = 50 |
| n (%) [IC à 95 %] | 17 (29,8 %) [18,4, 43,4] | 31 (54,4 %) [40,7, 67,6] | 11 (20,0 %) [10,4, 33,0] | 13 (26,0 %) [14,6, 40,3] |

Les taux de rémissions complètes pathologiques dans le sein et les ganglions lymphatiques (tpCR) et l'ampleur de l'amélioration sous Perjeta étaient plus faibles dans le sous-groupe de patientes avec une tumeur à récepteurs hormonaux positifs que chez les patientes avec une tumeur à récepteurs hormonaux négatifs.

Données à long terme

Les résultats à long terme après 5 ans comparant Ptz + T + D contre T + D se présentent ainsi (analyse exploratoire): survie sans progression (PFS) HR: 0,69 (IC à 95 %: 0,34-1,40); survie sans récurrence (DFS) HR: 0,60 (IC à 95 %: 0,28-1,27).

L'apparition d'une récurrence dans un intervalle de 5 ans après l'opération était en corrélation significative avec un tpCR atteint après le traitement néoadjuvant: 22,6 % (n = 73/323) de toutes les patientes sans un tpCR ont connu une progression dans l'intervalle de 5 ans, alors que seulement 14,9 % (n = 14/94) de toutes les patientes avec un tpCR ont connu une rechute ou une récurrence. Le temps écoulé jusqu'à la progression était de 70,6 contre 75,6 mois (HR: 0,54 (IC à 95 %: 0,29-1,00), p = 0,0459).

Concernant la survie sans récurrence, avec une durée médiane de 67,2 mois chez des patientes sans tpCR contre 72,2 mois chez des patientes avec tpCR, aucune différence significative n'a été enregistrée (p = 0,2182; HR: 0,68; IC à 95 %: 0,36-1,26).

Étude BO22280

L'étude de phase II TRYPHAENA, conduite auprès de 225 patients souffrant d'un cancer du sein (T2-4d) HER2-positif localement avancé, opérable ou inflammatoire, a évalué l'innocuité cardiaque des différentes combinaisons thérapeutiques.

Après randomisation, les patients ont reçu l'un des trois traitements néoadjuvants suivants, qui contenaient tous Perjeta et le trastuzumab aux mêmes posologies que dans l'étude NEOSPHERE:

- 3 cycles de FEC avec Perjeta et trastuzumab, suivis de 3 cycles de docétaxel avec Perjeta et trastuzumab.
- 3 cycles de FEC uniquement, suivis de 3 cycles de docétaxel, Perjeta et trastuzumab.
- 6 cycles de docétaxel, carboplatine et trastuzumab en association avec Perjeta (schéma sans anthracyclines).

Le 5-fluorouracile (500 mg/m²), l'épirubicine (100 mg/m²), le cyclophosphamide (600 mg/m²) (FEC) ont été administrés par voie intraveineuse toutes les trois semaines sur 3 cycles. Le docétaxel a été administré toutes les trois semaines. Dans le bras thérapeutique avec Perjeta associé à TCH, le docétaxel a été administré par voie intraveineuse à raison de 75 mg/m² sans possibilité d'augmenter la dose à 100 mg/m². Le carboplatine (AUC 6) a été administré par voie intraveineuse toutes les trois semaines. Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées (âge médian 49-50 ans, la majorité étaient caucasiens (77 %)), et tous les patients étaient de sexe féminin. Au total, 6 % des patientes présentaient un carcinome mammaire inflammatoire, 25 % un carcinome mammaire localement avancé et le cancer était opérable dans 69 % des cas; environ la moitié des patientes dans chaque groupe de traitement présentait une tumeur ER-positif et/ou PgR-positif.

L'incidence de DSVG (dans la phase de traitement global) s'élevait à 8,3 % dans le groupe ayant reçu d'abord Perjeta associé au trastuzumab et FEC et ensuite Perjeta associé au trastuzumab et au docétaxel, à 9,3 % dans le groupe ayant reçu Perjeta associé au trastuzumab et au docétaxel après FEC, et à 6,6 % dans le groupe traité par Perjeta associé à TCH. L'incidence de DSVG symptomatique (insuffisance cardiaque congestive) s'élevait à 1,3 % dans le groupe ayant reçu Perjeta associé au trastuzumab et au docétaxel après FEC (sauf un patient avec DSVG symptomatique durant le traitement FEC avant l'administration de Perjeta plus trastuzumab et docétaxel),

et à 1,3 % également dans le groupe ayant reçu Perjeta associé à TCH. Dans le groupe traité par Perjeta associé au trastuzumab et FEC, suivi de Perjeta associé au trastuzumab et au docétaxel, aucun des patients n'a développé de DSVG symptomatique.

Les taux tpCR (rémission complète pathologique dans le sein et les ganglions lymphatiques) étaient de 56,2 % (IC à 95 %: 44,1-67,8), 54,7 % (IC à 95 %: 42,7-66,2) et 63,6 % (IC à 95 %: 51,9-74,3). Les taux de tpCR étaient plus faibles dans le sous-groupe de patients avec une tumeur à récepteurs hormonaux positifs que chez les patients avec une tumeur à récepteurs hormonaux négatifs.

Traitement adjuvant

En situation adjuvante, sur la base des données de l'étude APHINITY, les patients atteints de cancer du sein au stade précoce HER2-positif avec un risque élevé de récurrence sont définis comme ceux présentant une maladie avec atteinte ganglionnaire ou récepteurs hormonaux négatifs.

Étude BO25126 (APHINITY)

L'étude APHINITY est une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 4804 patients atteints de cancer du sein HER2-positif au stade précoce dont la tumeur primaire a été réévaluée avant la randomisation. Les patients ont été randomisés pour recevoir Perjeta ou un placebo en association avec un traitement adjuvant par le trastuzumab et une chimiothérapie. Pour chaque patient, les investigateurs ont sélectionné l'une des chimiothérapies suivantes avec ou sans anthracyclines:

- 3 ou 4 cycles de FEC ou de 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC), suivis de 3 ou 4 cycles de docétaxel ou de 12 cycles de paclitaxel administré toutes les semaines.
- 4 cycles d'AC ou d'EC, suivis de 3 ou 4 cycles de docétaxel ou de 12 cycles de paclitaxel administré toutes les semaines.
- 6 cycles de docétaxel en association avec le carboplatine (schéma sans anthracyclines).

Perjeta et le trastuzumab ont été administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à partir du jour 1 du premier cycle à base de taxane pendant 52 semaines au total (au maximum 18 cycles) ou jusqu'à réapparition de la maladie, retrait du consentement du patient ou survenue d'une toxicité non maîtrisable (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Le 5-fluorouracile, l'épirubicine, la doxorubicine, le cyclophosphamide, le docétaxel, le paclitaxel et le carboplatine ont été administrés à des doses standards. Après la fin de la chimiothérapie, les patients ont reçu une radiothérapie et/ou une hormonothérapie, conformément à la pratique clinique locale standard.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans maladie invasive (*invasive disease-free survival*, IDFS), définie comme la durée entre la randomisation et la première réapparition d'un cancer du sein invasif ipsilatéral local ou régional, la réapparition de métastases à distance, la survenue d'un cancer du sein invasif controlatéral ou le décès quel qu'en soit la cause.

Les données démographiques étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 51 ans, et plus de 99 % des patients étaient des femmes. La majorité des patients présentaient une tumeur avec atteinte ganglionnaire (63 %) et/ou une tumeur à récepteurs hormonaux positifs (64 %) et étaient Caucasiens (71 %).

Après un suivi médian allant jusqu'à 45,4 mois, l'étude APHINITY a révélé que le traitement par Perjeta + trastuzumab + chimiothérapie entraînait une amélioration statistiquement significative de l'IDFS, ce qui a correspondu à une réduction du risque de récurrence ou de décès de 19 % (HR: 0,81, IC à 95 %: 0,66-1,00, $p = 0,0446$) par rapport au traitement par le placebo + trastuzumab + chimiothérapie. Les fréquences des événements d'IDFS étaient, après 3 ans, respectivement de 94,06 % et 93,24 % lors de l'administration de Perjeta + trastuzumab + chimiothérapie et de l'administration du placebo + trastuzumab + chimiothérapie et, après 4 ans, respectivement de 92,28 % et 90,58 %.

Le traitement par Perjeta + trastuzumab + chimiothérapie a également entraîné des améliorations statistiquement significatives des critères d'évaluation secondaires de l'IDFS (y compris deux cancers primaires qui n'étaient pas des cancers du sein) (HR: 0,82; IC à 95 %: 0,68-0,99; $p = 0,0430$) et de la survie sans maladie (HR: 0,81; IC à 95 %: 0,67-0,98; $p = 0,0327$) par rapport au traitement par le placebo + trastuzumab + chimiothérapie. Au moment de la première analyse intermédiaire, 80 décès (3,3 %) étaient survenus dans le groupe pertuzumab et 89 décès (3,7 %) dans le groupe placebo.

Résultats de l'analyse de sous-groupes

Chez les patients de certains groupes à haut risque, le bénéfice de Perjeta a été plus important, surtout chez les patients présentant une affection avec atteinte ganglionnaire ou récepteurs hormonaux négatifs. Les taux estimés d'IDFS dans le sous-groupe avec atteinte ganglionnaire étaient, après 3 ans, respectivement de 92,0 % et 90,2 % chez les patients traités par Perjeta et chez les patients du groupe sous placebo et, après 4 ans, respectivement de 89,9 % et 86,7 % (HR: 0,77, IC à 95 %: 0,62-0,96), ce qui correspond à une réduction du risque de récurrence ou de décès de 23 %. Dans le sous-groupe sans atteinte ganglionnaire, les taux estimés d'IDFS étaient, après 3 ans, respectivement de 97,5 % et 98,4 % chez les patients traités par Perjeta et chez les patients du groupe sous placebo et, après 4 ans, respectivement de 96,2 % et 96,7 % (HR: 1,13, IC à 95 %: 0,68-1,86).

Dans le sous-groupe avec récepteurs hormonaux négatifs, les taux estimés d'IDFS étaient, après 3 ans, respectivement de 92,8 % et 91,2 % chez les patients traités par Perjeta et chez les patients du groupe sous placebo et, après 4 ans, respectivement de 91,0 % et 88,7 % (HR: 0,76, IC à 95 %: 0,56-1,04), ce qui correspond à une réduction du risque de récurrence ou de décès de 24 %.

Dans le sous-groupe avec récepteurs hormonaux positifs, les taux estimés d'IDFS étaient, après 3 ans, respectivement de 94,8 % et 94,4 % chez les patients traités par Perjeta et chez les patients du groupe sous placebo et, après 4 ans, respectivement de 93,0 % et 91,6 % (HR: 0,86, IC à 95 %: 0,66-1,13), ce qui correspond à une réduction du risque de récurrence ou de décès de 14 %.

5-2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Non pertinent.

Distribution

Selon un large ensemble de données de patients de tous les essais cliniques (analyse pharmacocinétique de population), la valeur typique pour le volume de distribution du compartiment central (Vc) s'élevait à 3,11 l et le volume de distribution du compartiment périphérique (Vp) à 2,46 l.

Métabolisme

Le métabolisme du pertuzumab n'a pas été directement étudié. La dégradation des anticorps se déroule en principe de la même manière que celle des autres protéines.

Élimination

Selon un large ensemble de données de patients de tous les essais cliniques (analyse pharmacocinétique de population), la clairance médiane du pertuzumab s'élevait à 0,235 l/jour avec une demi-vie d'élimination de 18 jours.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Aucune étude relative à la pharmacocinétique du pertuzumab n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Troubles de la fonction rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance rénale. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune influence d'une insuffisance rénale sur l'exposition au pertuzumab n'est attendue, mais seules des données limitées de patients en insuffisance rénale modérée ou

sévère ont été incluses dans l'analyse pharmacocinétique de population (voir « Posologie/Mode d'emploi, instructions spéciales pour la posologie »).

Patients âgés

Aucune étude relative à la pharmacocinétique du pertuzumab n'a été menée chez des patients pédiatriques. Dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a eu aucune influence significative sur la pharmacocinétique du pertuzumab. Dans cette analyse, 32,5 % (n = 143) des patients avaient ≥ 65 ans et 9,1 % (n = 40) des patients avaient ≥ 75 ans.

Enfants et adolescents

Aucune étude portant sur des patients âgés n'a été menée avec le pertuzumab

5-3 Données de sécurité précliniques

Mutagénicité

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du pertuzumab.

Carcinogénicité

Aucune étude relative à l'évaluation du potentiel mutagène du pertuzumab n'a été effectuée.

Fertilité

Aucune étude spécifique sur la fertilité n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet du pertuzumab. Dans des études de toxicité à doses répétées, d'une durée allant jusqu'à six mois, sur des singes cynomolgus, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé.

Tératogénicité

Des études sur la toxicité de reproduction ont été menées chez des singes cynomolgus avec des doses de charge de 30 à 150 mg/kg et des doses d'entretien de 10 à 100 mg/kg, permettant d'atteindre des expositions cliniquement significatives. L'administration intraveineuse de pertuzumab à partir du 19^e jour de gestation (GD) jusqu'au GD 50 (phase de l'organogenèse) s'est révélée embryotoxique avec une augmentation dose-dépendante des cas de morts embryofœtales entre GD 25 et GD 70. Un retard de développement des reins et des cas d'oligohydramnios ont été observés au GD 100.

Autres données (toxicité locale, phototoxicité, immunotoxicité)

Des administrations intraveineuses hebdomadaires de pertuzumab à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/dose ont été globalement bien tolérées par des singes cynomolgus. À des doses de 15 mg/kg et plus, on a constaté de légères diarrhées intermittentes déclenchées par le traitement. Dans un sous-groupe de singes, l'administration chronique (de 7 à 26 doses hebdomadaires) a entraîné des épisodes de déshydratation due à des diarrhées qui ont été traitées par réhydratation intraveineuse.

6. Données pharmaceutiques

6-1 Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Perjeta et les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polyoléfine sans PVC.

L'utilisation de solutés de glucose (5 %) est prohibée pour la dilution de Perjeta, car ceux-ci se sont révélés instables dans de telles solutions.

Perjeta ne doit pas être mélangé ni dilué avec d'autres médicaments.

6.2 Durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois

Durée de validité : 2 ans

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

Stabilité après ouverture

Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur. La stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion diluée prête à l'emploi a été démontrée pendant 24 heures à une température allant jusqu'à 30 °C. Pour des raisons microbiologiques, la solution prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement après la préparation. Tout résidu éventuel doit être éliminé.

6-3 Précautions particulières de conservation

Conserver le médicament au réfrigérateur (2 – 8 °C).

Conserver le récipient dans son carton pour le protéger de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas secouer!

Conserver le médicament hors de la portée des enfants.

6-4 Nature du conditionnement primaire

Flacon en verre de type I de 20 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

6-5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Perjeta ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. La préparation requiert le plus grand soin afin de garantir la stérilité de la solution reconstituée, et c'est pourquoi la dilution de Perjeta doit être effectuée par des membres du corps médical en utilisant des techniques aseptiques.

Prélever la quantité requise de solution à diluer de Perjeta (14 ml ou 2x 14 ml) du flacon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles et la diluer dans une poche de perfusion de 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine sans PVC. Ne pas prélever la quantité de solution saline correspondante de la poche de perfusion au préalable.

Deux flacons de Perjeta (840 mg de pertuzumab) sont nécessaires pour la dose initiale. Un flacon (420 mg de pertuzumab) est nécessaire pour les doses suivantes.

L'utilisation de solutés de glucose (5 %) est prohibée pour la dilution (voir « Incompatibilités »). La poche doit être retournée avec précaution afin d'éviter la formation de mousse.

Après la dilution, la solution pour la dose initiale, pour laquelle deux flacons sont nécessaires, devrait contenir une concentration nominale de 3,0 mg/ml de pertuzumab, et pour la dose suivante, pour laquelle un flacon est nécessaire, 1,6 mg/ml de pertuzumab.

À la fin du traitement ou après l'expiration, rapporter le médicament non utilisé, dans son emballage original, à la personne qui l'a délivré (médecin ou pharmacien) en vue de son élimination conformément aux prescriptions en vigueur.

7. Mise à jour de l'information

Juin 2022

8. Références

AMM 82/21/NRQd/DMP/VHA/18 du 11/06/2021
RCP Suisse du Février 2022